

Involvement of interleukin-1 in the inflammatory actions of aminobisphosphonates in mice

著者	山口 晃史
号	26
学位授与番号	200
URL	http://hdl.handle.net/10097/36333

氏 名 (本籍)	やまぐち こうじ 山 口 晃 史
学 位 の 種 類	博 士 (歯 学)
学 位 記 番 号	歯 博 第 2 0 0 号
学位授与年月日	平 成 1 3 年 3 月 2 6 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	東北大学大学院歯学研究科 (博士課程) 歯 学 臨 床 系
学位論文題目	Involvement of interleukin-1 in the inflammatory actions of aminobisphosphonates in mice (マウスにおける aminobisphosphonates の炎症性反応と interleukin-1 との関係)

(主査)

論文審査委員	教授 茂 木 克 俊	教授 篠 田 壽
		教授 高 田 春比古

論文内容要旨

Bisphosphonates (BPs) は強い骨吸収抑制薬であり、そのため歯科領域でも骨吸収を伴う疾患に対し臨床応用が考えられている。アミノ基を含む BP 誘導体 Aminobisphosphonates (aminoBPs) は特に骨吸収抑制作用が強く、多くの誘導体が合成されているが、aminoBPs は発熱を含む炎症性の副作用を起こすことが報告されている aminoBPs 炎症のメカニズムは明らかにはされていない。マウスに aminoBPs を投与すると肝臓、脾臓、肺および骨髄（頸骨と大腿骨）にヒスタミン合成酵素 histidinedecarboxylase (HDC) の誘導、胸水貯留、顆粒球やマクロファージの増加、IL-1 産生の増強など多彩な炎症反応が誘導される。一方 LPS はグラム陰性細菌の細胞壁成分で、重要な炎症の原因物質の一つである。今回は LPS として、*E. coli* LPS および口腔細菌由来の *P. intermedia* LPS を用いた。本研究として筆者は IL-1 欠損マウスにおける aminoBPs と LPS の HDC 活性および、aminoBPs の IL-1 産生に対する効果を検討した。

初めに IL-1 欠損マウスおよびコントロールマウスに、aminoBPs (AHBuBP, CHAMBP, MP-AHPrBP) 3 種類 (40 μ g/kg i.p.) をそれぞれ腹腔内投与した。3 日後各組織における HDC、脾臓重量、胸水、胸腺重量、腹腔内細胞数を測定した。コントロールマウスでは HDC 活性の誘導、脾臓重量の増加、胸水の増加、胸腺重量の減少、腹腔内細胞を増加させた。しかし、IL-1 欠損マウスにおいてはこれらの作用はみられなかった。

次に AHBuBP 投与 3 日後 LPS (*E. coli* LPS 0.1mg/kg i.p) を投与した。コントロールマウスにおいて AHBuBP と LPS の併用投与により、肝臓、脾臓、肺における HDC 誘導および血清中の IL-1 α , IL-1 β 産生は LPS 単独投与に比べ増強した。*P. intermedia* LPS は下顎骨において aminoBP (AHBuBP, MP-AHPrBP) による HDC 活性を増強したが、IL-1 欠損マウスは増殖作用は見られなかった。次にコントロールマウスにおいて、MP-AHPrBP と *P. intermedia* LPS の単独、併用投与し IL-1 産生を検討した。MP-AHPrBP および *P. intermedia* LPS 単独投与に比べ、併用投与は増強作用が見られた。これらの結果より aminoBP によって引き起こされる炎症性の反応に IL-1 が関係している。そして LPS による HDC 誘導作用には IL-1 α/β 以外の因子の関与が考えられる。IL-1 欠損マウスにおいても LPS により HDC が誘導される事により、IL-1 の代償機構の存在が示唆される。

審 査 結 果 要 旨

p-c-p 構造をもつ bisphosphonates (BPs) は骨に結合して骨吸収を抑制する新しいタイプの薬物であり、種々の疾患に広い応用が予想される。側鎖にアミノ基をもつ BPs (ABPs) はこの作用が特に強く、誘導体が多数合成され、多くの論文があるが、作用機序は未確定である。一方、臨床での、発熱、胃炎、眼科領域の炎症、血中での急性期タンパクの増加など、副作用関連報告も増えつつある。BPs の結合は非可逆的で p-c-p 構造は非分解性である。しかし残念なことに ABPs の副作用に関する基礎研究は少ない。しかし ABPs はマウスに種々の炎症を誘導し、この作用は骨吸収抑制作用とほぼ平行であること、ABPs はリウマチ関節炎モデルを悪化し、逆に non-ABP の clodronate はこれを改善すること、また ABPs は IL-1 (発熱作用をもつ代表的な炎症性サイトカイン) の産生を亢進するなどの報告がある。

ABPs は臨床用量で炎症性副作用があり、ヒトは ABPs の炎症作用にマウスよりも敏感な可能性がある。従って ABPs の副作用機序の解明は、摘要範囲や副作用の予測・軽減に重要である。本研究は ABPs の炎症作用と IL-1 との関係を IL-1 遺伝子欠損マウスを用いて検討したものである。その結果、① ABPs は対照マウス各種組織にヒスタミン合成酵素 (HDC) の誘導を含む種々に炎症反応を誘導したが、炎症反応は IL-1 欠損マウスでは微少であった。② *Escherichia coli* および *Prevotella intermedia* のリポ多糖 (LPS) も HDC を誘導するが、ABPs を投与した対照マウスでは LPS による HDC 活性と血清 IL-1 の上昇は著しく増強された。しかし IL-1 欠損マウスで増強はみられなかった。③ IL-1 欠損マウスでは LPS の HDC 誘導作用は増強された。

ABPs がラット注射局所に壊死を起こすこと、またラット肝細胞のコレステロール合成を阻害し、この作用は骨吸収抑制作用と平行であることが報告されている。後者の発見は破骨細胞でも確認され、これを骨吸収抑制の機序とする説が現在有力である。本研究結果①②は ABPs の炎症作用は特殊な生物学的反応に基づくことを示唆する。③の予想外の結果は、IL-1 欠損が代償機構を誘導するのではないかと想像させる。ABPs の炎症作用は non-ABP の clodronate により抑制され、両者の併用が臨床的に有効と予想される。

本研究結果は ABPs の臨床応用のみならず関連基礎分野 (炎症・免疫学、薬理学) にも貢献する。また“口腔細菌 LPS による *invivo*”での IL-1 産生を ABPs が増強する”との発見は示唆に富む知見であり、本論文は博士 (歯学) 論文として評価できる。